

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à utiliser que pour les commandes de reproduction)

2 531 950

(21) N° d'enregistrement national :

83 13490

(51) Int Cl³ : C 07 C 103/50, 101/12, 101/18, 103/52,
119/16, 121/43, 123/00.

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(12)

(22) Date de dépôt : 19 août 1983.
(30) Priorité LU, 20 août 1982, n° 84343.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 8 du 24 février 1984.
(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : MIDIT Société fiduciaire enregistrée, société du Liechtenstein. — LI.

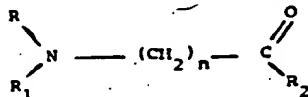
(72) Inventeur(s) : Alexis Cordi, Claude gillet, Joseph Roba, Paul Niebes et Philippe Janssens de Varebeke.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : Beau de Loménie.

(54) Dérivés d'amides d'acide ω -aminés, leur préparation, leur utilisation dans le traitement des affections du système nerveux central et des troubles cardiovasculaires, et compositions les contenant.

(57) Dérivés d'acides ω -aminés de formule générale :



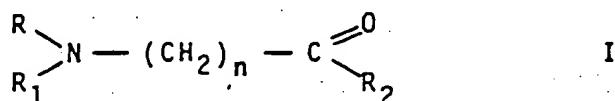
leurs mélanges racémiques ou non, leurs isomères et leurs sels, formule dans laquelle R représente un radical alkyle linéaire ou ramifié C₂-C₁₂, un radical alkyle linéaire ou ramifié C₂-C₄ substitué par un noyau phényle ou phenoxy éventuellement lui-même substitué, un radical acyle linéaire ou ramifié C₂-C₆ substitué par un noyau phényle éventuellement substitué; R₁ représente l'hydrogène, un radical linéaire ou ramifié C₂-C₁₁, un radical acyle linéaire ou ramifié C₂-C₆ substitué par un noyau phényle éventuellement lui-même substitué; R₂ représente un groupe hydroxyle, alkoxy R₃O— ou aminé; et n a une valeur de 3, 4 ou 5.

Applicants: Mitchell Shirvan et al.
Serial No.: 09/932,370
Filed: August 17, 2001
Exhibit 13

La présente invention a pour objet des dérivés d'acides ω -aminés ainsi que les sels de ces dérivés, leurs procédés de préparation de même que des compositions pharmaceutiques contenant au moins un de ces dérivés et leur 5 méthode d'utilisation.

La présente invention comprend les dérivés d'acides ω -aminés qui répondent à la formule générale I

10



ainsi que les sels de ces composés formés avec des 15 métaux, des acides ou des bases pharmaceutiquement utilisables.

Dans la formule générale I :

R représente :

- un radical alkyle linéaire ou ramifié C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , 20 C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} ;
- un radical alkyle linéaire ou ramifié C_2 , C_3 , C_4 substitué par un noyau phényle ou phenoxy éventuellement substitués par un ou deux radicaux alkyles linéaires ou ramifiés C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , par un ou deux radicaux 25 alkoxy linéaires ou ramifiés C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , ou par un ou deux atomes d'halogène tels que le fluor, le chlore ou le brome;
- un radical acyle linéaire ou ramifié C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , 30 C_6 substitué par un noyau phényle éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles linéaires ou ramifiés C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , par un ou deux radicaux alkoxy linéaires ou ramifiés C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , ou par un ou deux atomes d'halogène tels que le fluor, le chlore ou le brome;

R_1 représente :

- de l'hydrogène;
- un radical acyle linéaire ou ramifié C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} ;
- 5 - un radical acyle linéaire ou ramifié C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 substitué par un noyau phényle éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles linéaires ou ramifiés C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , par un ou deux radicaux alkoxy linéaires ou ramifiés C_1 , C_2 , C_3 , C_4 ou par un ou deux atomes d'halogène tels que le fluor, le chlore ou le brome;
- 10

R_2 représente :

- un groupe hydroxyle;
- un groupe alkoxy R_3O^- , dans lequel R_3 est un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1 , C_2 ou C_3 ;
- 15 - un groupe amine ($-NH_2$);
- n possède les valeurs 3, 4 ou 5;

20 Suivant une forme préférée de l'invention, celle-ci a pour objet des composés de formule I, dans laquelle :

R représente :

- un radical alkyle linéaire ou ramifié C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} ;
- un radical alkyle linéaire ou ramifié C_2 , C_3 , C_4 substitué par un noyau phényle ou phenoxy éventuellement substitués par un ou deux radicaux alkyles linéaires ou ramifiés C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , par un ou deux radicaux alkoxy linéaires ou ramifiés C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , ou par un ou deux atomes d'halogène tels que le fluor, le chlore ou le brome;
- 25 - un radical acyle linéaire ou ramifié C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 substitué par un noyau phényle éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles linéaires ou ramifiés C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , par un ou deux radicaux alkoxy linéaires ou ramifiés C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , ou par un ou deux atomes d'halogène tels que le fluor, le chlore ou le brome;
- 30
- 35

R_1 représente :

- de l'hydrogène;
- un radical acyle linéaire ou ramifié C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} ;
- 5 - un radical acyle linéaire ou ramifié C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 substitué par un noyau phényle éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles linéaires ou ramifiés C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , par un ou deux radicaux alkoxy linéaires ou ramifiés C_1 , C_2 , C_3 , C_4 ou par un ou deux atomes d'halogène tels que le fluor, le chlore ou le brome;
- 10

R_2 représente :

- un groupe hydroxyle;
- un groupe alkoxy R_3O^- , dans lequel R_3 est un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1 , C_2 ou C_3 ;
- 15 - un groupe amine ($-NH_2$);
 n possède les valeurs 3, 4 ou 5;
- lorsque R représente un radical dodécyle et R_1 de l'hydrogène, R_2 ne représente pas un radical hydroxyle;
- 20 - lorsque n a la valeur 4 et lorsque R_2 représente un groupe hydroxyle et R_1 de l'hydrogène, R ne représente pas un radical n.butyle ou n.octyle,
- lorsque n a la valeur 4 et lorsque R_2 représente un groupe éthoxy et R_1 de l'hydrogène, R ne représente pas un radical éthyle ou n.butyle;
- 25 - lorsque R représente un radical n.butyle, R_1 de l'hydrogène et R_2 un radical méthoxy ou hydroxyle, n ne possède pas la valeur 3,
- lorsque R représente un radical i.propyle, R_1 de l'hydrogène et R_2 un radical hydroxyle, n ne possède pas la valeur 5.
- 30

Suivant une autre forme préférée de l'invention, celle-ci a pour objet des composés de formule I dans laquelle :

R représente :

- un radical alkyle linéaire ou ramifié C₂-C₁₀;
- un radical alkyle linéaire ou ramifié C₂-C₄ substitué par un noyau phényle ou phenoxy éventuellement substitués par un radical méthyle ou méthoxy ou par un atome de chlore;

R₁ représente :

- de l'hydrogène
- un radical acyle linéaire ou ramifié C₂-C₁₁
- un radical acyle linéaire ou ramifié C₂-C₆ substitué par un noyau phényle éventuellement substitué par un radical méthyle ou méthoxy ou par un atome de chlore;

R₂ représente :

- un groupe hydroxyle
- un groupe alkoxy R₃O, dans lequel R₃ est un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₃
- un groupe amine;

n possède les valeurs 3, 4 et 5

- lorsque n a la valeur 4 et lorsque R₂ représente un groupe hydroxyle et R₁ de l'hydrogène, R ne représente pas un radical n-butyle ou n-octyle;

- lorsque n a la valeur 4 et lorsque R₂ représente un groupe éthoxy et R₁ de l'hydrogène, R ne représente pas un radical éthyle ou n.butyle;

- lorsque R représente un radical n.butyle, R₁ de l'hydrogène et R₂ un radical méthoxy ou hydroxyle, n ne possède pas la valeur 3;

- lorsque R représente un radical i.propyle, R₁ de l'hydrogène et R₂ un radical hydroxyle, n ne possède pas la valeur 5.

Selon une autre forme préférée de l'invention, celle-ci a pour objet des dérivés de formule I dans laquelle :

R représente :

- un radical acyle linéaire ou ramifié C_2-C_6 substitué par un noyau phényle éventuellement substitué par un radical méthyle ou méthoxy ou un atome de chlore;

5 R₁ représente de l'hydrogène;

R₂ représente :

- un groupe hydroxyle;
- 10 - un groupe alkoxy R₃O, dans lequel R₃ est un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1-C_3 ;
- un groupe amine;
- n possède les valeurs 3, 4 et 5.

15 Une classe préférée de produits de formule I est celle dans laquelle :

R représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié C_2-C_{10} ;

R₁ représente de l'hydrogène;

R₂ représente :

- 20 - un groupe hydroxyle;
- un groupe alkoxy R₃O, dans lequel R₃ est un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1-C_3 ;
- un groupe amine;
- n possède les valeurs 3, 4 et 5;
- 25 - lorsque n a la valeur 4 et lorsque R₂ représente un groupe hydroxyle et R₁ de l'hydrogène, R ne représente pas un radical n.butyle ou n.octyle;
- lorsque n a la valeur 4 et lorsque R₂ représente un groupe éthoxy et R₁ de l'hydrogène, R ne représente pas un radical éthyle ou n.butyle;
- 30 - lorsque R représente un radical n.butyle, R₁ de l'hydrogène et R₂ un radical méthoxy ou hydroxyle, n ne possède pas la valeur 3;
- lorsque R représente un radical i.propyle, R₁ de l'hydrogène et R₂ un radical hydroxyle, n ne possède pas la valeur 5.

Une autre classe préférée de produits de formule I est celle dans laquelle :

R représente :

- un groupe alkyle linéaire ou ramifié C₂-C₁₀;
- 5 - un groupe acyle linéaire ou ramifié C₂-C₆ substitué par un noyau phényle;

R₁ représente de l'hydrogène;

R₂ représente :

- un groupe hydroxyle;
- un groupe alkoxy R₃O, dans lequel R₃ est un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₃;
- 10 n possède la valeur 3;
- lorsque R représente un radical n.butyle, R₂ ne représente pas un radical méthoxy ou hydroxyle.

15 Une dernière classe préférée de produits de formule I est celle dans laquelle :

R représente :

- un radical alkyle linéaire ou ramifié C₂-C₁₀;
- 20 - un radical acyle linéaire ou ramifié C₂-C₆ substitué par un noyau phényle;

R₁ représente de l'hydrogène;

R₂ représente un groupe amine (-NH₂);
et n a la valeur 3.

25 Des exemples de composés suivant l'invention sont :

4-n.pentylaminobutanamide

5-n.pentylaminopentanamide

6-n.pentylaminohexanamide

30 l'acide 4-n.pentylaminobutanoïque

5-(p.tolylacétylamino)pentanamide

6-n.décyldaminohexanamide

6-[(2-p.chlorophenoxyéthyl)amino]hexanamide

6-[(N-n.hexyl-N-4-chlorophénylacétyl)amino]butanamide

4-[(N-n.hexyl-N-4-chlorophénylacétyl)amino]butanamide

Si les dérivés de formule I se présentent sous forme de sels d'addition avec des acides, on peut les transformer, selon des procédés usuels, en bases libres ou en sels d'addition avec d'autres acides.

5 Les sels les plus couramment utilisés sont des sels d'addition d'acides non toxiques, pharmaceutiquement utilisables, formés avec des acides inorganiques appropriés, par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique ou l'acide phosphorique ou avec des acides organiques appropriés, comme des acides aliphatiques, cycloaliphatiques, aromatiques araliphatiques ou hétérocycliques, carboxyliques ou sulfoniques, par exemple les acides formique, acétique, propionique, succinique, glycolique, gluconique, lactique, malique, tartrique, citrique, ascorbique, 10 glucuronique, maléique, fumarique, pyruvique, aspartique, glutamique, benzoïque, anthranilique, hydroxybenzoïque, salicylique, phénylacétique, mandélique, embonique, méthanesulfonique, éthanesulfonique, pantothénique, toluènesulfonique, sulfanilique, cyclohexylaminosulfonique, 15 stéarique, alginique, β -hydroxybutyrique, oxalique, malonique, galactarique, galacturonique.

20

Au cas où R_2 représente un groupe hydroxyle, les dérivés de l'invention peuvent exister sous forme, soit de zwitterion, soit de sels de métaux ou des sels d'addition avec des bases, non toxiques et pharmaceutiquement utilisables.

25 Si des dérivés de l'invention dans lesquels R_2 représente un groupe hydroxyle sont obtenus sous forme de sel, on peut les transformer en acide ou en d'autres sels selon des procédés classiques.

Ces sels peuvent être dérivés de métaux tels que, par exemple le sodium, le potassium, le lithium, le calcium, le magnésium, l'aluminium, le fer, ou être des sels d'addition avec des bases telles que, par exemple, l'ammoniac ou des amines comme l'éthylamine, l'isopropylamine, l'éthanolamine, la diéthylamine, la diéthanolamine, la triéthylamine, ou des acides aminés basiques, naturels ou non, tels que la lysine, l'arginine, l'ornithine.

10 Les composés de formule I peuvent posséder un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques et sont donc susceptibles d'exister sous forme d'isomères optiques, de racémiques ou de diastéréoisomères; toutes ces formes font partie de la présente invention.

15 Les dérivés de l'invention peuvent donc être utilisés soit sous forme de mélanges contenant plusieurs diastéréoisomères quelles qu'en soient les proportions relatives soit sous forme de couples d'énanthiomères en proportions égales (mélange racémique) ou non, soit encore sous forme de composés optiquement purs.

20 Les produits de l'invention peuvent être utilisés dans le traitement d'affections neurologiques, psychiques ou cardiovasculaires comme, par exemple, l'épilepsie, la dépression, les dyskinésies comme la maladie de Parkinson, les spasticités musculaires d'origine nerveuse, l'hypertension, l'hypotension, les troubles du sommeil, de la mémoire, ainsi que comme agents anthelmintiques et analgésiques.

25 30 La présente invention couvre également des compositions pharmaceutiques contenant, comme ingrédient actif, au moins un composé de la formule générale I ou un sel, avec un additif et/ou un excipient utilisé en pharmacie galénique.

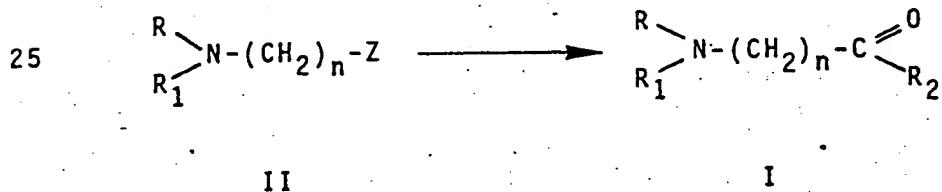
35

Ces compositions sont préparées de façon à pouvoir être administrées par voie orale, rectale ou parentérale. Elles peuvent être des solides, des liquides ou des gels et être présentées, en fonction de la voie d'administration, sous forme de poudres, comprimés, dragées, comprimés enrobés, capsules, granulés, sirops, suspensions, émulsions, solutions, suppositoires ou de gels. Ces compositions peuvent également comprendre un autre agent thérapeutique ayant une activité similaire ou différente des produits de l'invention.

Les composés de l'invention sont préparés selon des procédés qui font partie de la présente invention et définis ci-dessous. Dans les cas où les procédés donnent lieu à la production de nouveaux composés intermédiaires, ces nouveaux composés, de même que les procédés qui servent à leur préparation font également partie de la présente invention.

20 Procédé A.

D'après cette manière de procéder, le produit II est convertie en dérivé de formule I :



30 R, R₁, R₂ et n sont tels que définis précédemment et Z représente un groupe qui, par l'action d'un réactif approprié, peut être transformé en une fonction amide, acide carboxylique ou ester. Des exemples de ces fonctions sont, parmi d'autres, la fonction amide, 35 la fonction acide carboxylique, la fonction nitrile, la fonction ester (-COOR', dans laquelle R' représente soit R₃, spécifié précédemment, soit un radical alkyle ou phényle substitué de telle manière qu'il active l'ester vis-à-vis de l'attaque d'un nucléophile), la fonction

amidine $(-\text{C} \begin{array}{c} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{NH}_2 \end{array})$, la fonction halogénure d'acide

5 $(-\text{C} \begin{array}{c} \text{X} \\ \diagup \\ \text{O} \end{array})$, où X représente un halogène comme le chlore, le
brome ou l'iode), la fonction anhydride, la fonction imide
 $(-\text{C} \begin{array}{c} \text{OR}_3 \\ \diagup \\ \text{NH} \end{array})$ ou le groupe N-carbonylimidazole.

10 Z peut également représenter un groupe précurseur d'acide carboxylique comme par exemple, le groupement trihalométhyle $(-\text{CX}_3$, dans lequel X représente un atome de chlore, de brome ou d'iode), un groupe oxazoline, un groupe hydroxyméthylène $(-\text{CH}_2\text{OH})$, un groupe formyle $(-\text{CHO})$ qui peut être présent ou non sous une forme protégée telle que, par exemple, un dithioacétal, cyclique ou non, un groupe α , β -dihydroxyalkyle ou alkényle $(-\text{CHOH-CHOH-R}_4$ ou $-\text{CH=CH-R}_4$, dans lesquels R_4 représente un radical alkyle linéaire $\text{C}_1\text{-C}_{20}$), un groupe acétyle $(-\text{CO-CH}_3)$, un groupe 1-hydroxyéthyle $(-\text{CHOH-CH}_3)$, un groupe acétonyle $(-\text{CH}_2\text{-CO-CH}_3)$, un groupe 2-hydroxypropyle-1 $(-\text{CH}_2\text{-CHOH-CH}_3)$ ou un atome d'halogène, tel que le chlore, le brome ou l'iode.

Le groupe $-\text{CH}_2\text{-Z}$ peut également représenter le groupe

25 $-\text{CH} \begin{array}{c} \text{B}_1 \\ \diagup \\ \text{B}_2 \end{array}$ dans lequel B_1 et B_2 peuvent être égaux ou
différents entre eux et représentent une fonction choisie
parmi la série suivante : nitrile, carboxylique, carbo-
moyle ou alkoxykarbonyle $(-\text{COOR}_3$, R_3 ayant les valeurs
données précédemment).

Le passage du produit II au produit I, c'est-à-dire la conversion du groupe Z ou $-\text{CH}_2\text{-Z}$ en un groupe $(-\text{COR}_2)$ peut se réaliser par des réactions classiques très bien documentées en chimie, comme par exemple :

5

a) - conversion d'un acide carboxylique en amide.

Plusieurs procédés permettent d'effectuer cette transformation chimique.

10 - Par exemple, l'acide carboxylique peut être mis en présence d'ammoniaque, la pyrolyse du sel ainsi formé conduit à l'amide de même que l'action d'un agent de déshydratation tel que le P_2O_5 .

15 - Une autre façon de procéder consiste à transformer l'acide carboxylique en halogénure d'acide puis en amide par action d'ammoniac.

20 - Encore une autre façon de procéder consiste à mettre en réaction un acide carboxylique et l'ammoniac en présence d'un réactif de couplage tel qu'utilisé en synthèse peptidique comme, par exemple, la dicyclohexylcarbodiimide, la N-éthyl-N'-3-diméthylamino-propylcarbodiimide, des phosphines, des phosphites, le tétrachlorure de silicium ou de titane.

25 b) - Conversion d'un nitrile en amide ou en acide. Les nitriles peuvent être hydrolysés en amide ou en acide, soit en milieu acide, soit en milieu basique.

30 Si l'hydrolyse se fait dans des conditions acides, on peut utiliser l'acide sulfurique concentré, l'acide chlorhydrique concentré aqueux, l'acide bromhydrique aqueux, l'acide nitrique, l'acide formique en absence de solvant, l'acide acétique en présence de trifluorure de bore.

- Une autre façon de convertir un nitrile en amide, en milieu acide, consiste à traiter ledit nitrile

par de l'acide chlorhydrique dans un alcool comme l'éthanol. Il se forme ainsi un iminoéther intermédiaire qui se transforme thermiquement en amide.

5 - Si l'hydrolyse s'effectue sous conditions basiques, on utilisera, par exemple, de l'hydroxyde de potassium dans le t.butanol ou une solution aqueuse d'un hydroxyde de métal alcalin ou alcalino-terreux. La présence d'eau oxygénée facilite l'hydrolyse.

10 La nature du groupe formé, une amide ou un groupe carbonyle, dépend essentiellement des conditions réactionnelles utilisées.

c) Transformation d'un nitrile en ester.

15 Cette conversion se fait en opposant le nitrile à un alcool en milieu acide. Comme solvant, l'alcool ou tout autre solvant inerte peut être utilisé.

Il se forme ainsi un iminoéther intermédiaire qui est converti en ester par hydrolyse.

20 d) Conversion d'un ester en amide.

L'aminolysé d'un ester se fait classiquement en opposant l'ammoniac à l'ester, soit dans l'eau, soit dans un solvant organique inerte.

25 e) Conversion d'une amidine en amide.

Cette réaction se fait principalement par hydrolyse acide en milieu aqueux ou alcoolique. L'acide peut être inorganique comme l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique ou organique comme l'acide acétique.

f) Conversion d'un halogénure d'acide, d'un anhydride ou d'un groupe N-carbonylimidazolyle en un groupe acide carboxylique ou alkoxycarbonyle (-COOR₃).

Cette transformation se déroule aisément en opposant le produit II à de l'eau pour former le groupe carboxylique (réaction d'hydrolyse) ou à un alcool R_3OH , R_3 étant un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1-C_3 , 5 pour former le groupe alkoxycarbonyle $-COOR_3$ (réaction d'alcoolyse).

Ces réactions se font en présence d'un excès d'eau ou d'alcool ou avec une quantité stoechiométrique de ces réactifs en présence d'un solvant inerte. L'alcoolyse 10 est faite avantageusement en présence d'un catalyseur tel qu'un acide ou une base organique ou inorganique.

g) Lorsque le groupe Z de la formule II représente un précurseur d'acide carboxylique tel qu'un groupement 15 trihalométhyle ou un oxazoline, la transformation en acide carboxylique est conduite soit dans l'eau, soit dans un solvant organique inerte en présence d'acide. Comme acide, on utilise généralement un acide minéral comme les hydracides halogénés, l'acide sulfurique, 20 concentré ou dilué, l'acide nitrique, concentré ou dilué, l'acide phosphorique ou un acide organique comme l'acide acétique.

h) La conversion du groupe $-CH_2-Z$, représentant le groupe 25.

$-CH\begin{array}{l} B_1 \\ \diagup \\ B_2 \end{array}$, dans lequel B_1 et B_2 possèdent les valeurs

données précédemment, en un groupe carboxyméthyle est 30 faite par hydrolyse en milieu basique ou acide dans des conditions identiques à celles décrites précédemment pour l'hydrolyse d'un nitrile, suivie d'une période de chauffage en milieu acide afin de décarboxyler l' α -di-acide intermédiaire obtenu.

i) La conversion d'autres groupes précurseurs du groupe acide carboxylique en un groupe carboxylique par oxydation.

Cette conversion concerne spécialement les intermédiaires II dans lesquels Z représente un groupe tel que 5 $-\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{CHO}$; $-\text{CHOH-CH}_3$; $-\text{CO-CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{-CHOH-CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{-CO-CH}_3$, $-\text{CH=CH-R}_4$ et $-\text{CHOH-CHOH-R}_4$ dans lesquels R_4 possède les valeurs définies précédemment. Elle est réalisée classiquement par le biais d'un nombre 10 important d'agents d'oxydation et suivant une grande diversité de procédés bien connus.

L'oxydation se déroule via plusieurs produits intermédiaires qui peuvent être isolés dans certains cas et selon la nature de l'agent d'oxydation, elle se 15 fait dans de l'eau ou dans un solvant organique inerte.

Il va de soi que le choix de l'agent d'oxydation et des conditions réactionnelles se fera en fonction de la nature du groupe Z et de façon à maintenir intacte les autres groupes présents dans la molécule II. 20

j) La transformation d'un acide en ester et vice versa.

L'estérification d'un acide est une réaction très 25 générale qui peut se produire de multiples façons. - Classiquement, l'acide et l'alcool sont mis en réaction en présence d'un catalyseur acide. Cette réaction se fait avantageusement dans des conditions anhydres et l'un des réactifs est engagé en large excès. Le solvant peut être soit un des réactifs, 30 soit un solvant organique inerte.

- Une autre façon de procéder consiste à distiller l'eau dès sa formation en utilisant un appareil approprié. Les conditions de réaction sont identiques à celles décrites ci-dessus à l'exception

du fait qu'un des réactifs ne doit pas être engagé en large excès.

5 L'hydrolyse de l'ester se fait dans des conditions de catalyse acide ou basique mais, dans ce cas, l'un des réactifs, en l'occurrence l'eau, est engagé en très large excès.

10 k) La conversion du groupe Z représentant un groupe alkoxy carbonyle ($-COOR'$), un groupe carboxylique, son sel ou son anion en un groupe alkoxy carbonyle ($-COOR_3$).

15 Selon la nature de Z, cette conversion peut être faite par estérification, comme décrit dans le paragraphe précédent, par transestérification, en chauffant le dérivé II contenant le groupe $-COOR'$ en présence d'un excès d'alcool R_3OH et d'un catalyseur acide ou basique, avantagusement en éliminant en continu par distillation l'alcool $R'OH$ formé, ou par alkylation au moyen du réactif WR_3 , dans lequel 20 W représente un groupe aisément substituable comme un halogène tel que chlore, brome ou iodé, un groupe O-mésyle, O-tosyle, un groupe sulfate ($-O-SO_2-OR_3$), un groupe acyloxy (R_5-CO-O) ou un groupe hydroxyle. R_3 représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié C_1-C_3 et R_5 représente un groupe R_3 ou phényle. 25 L'alkylation du groupe carboxylique, de son sel ou de son anion se fait normalement dans un solvant organique inerte en présence d'une base faible inorganique ou de préférence d'une base organique telle que la pyridine ou la triéthylamine.

30 1) La conversion de Z, représentant un atome d'halogène en un groupe acide carboxylique.

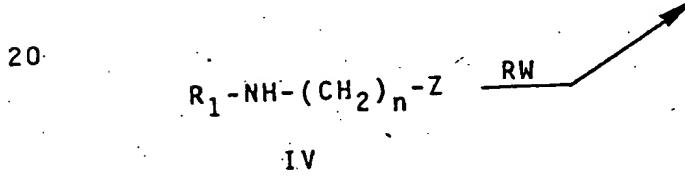
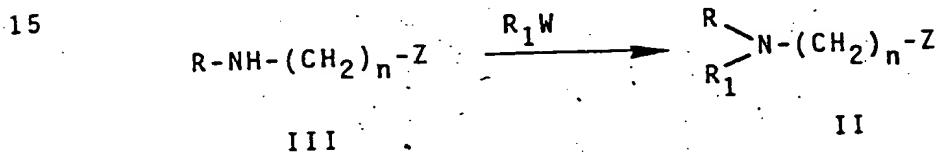
Cette conversion est faite classiquement en trans-

formant le produit halogéné en un dérivé organométallique, dont le traitement au dioxyde de carbone, suivie de l'hydrolyse de l'intermédiaire formé, fournit le groupe carboxylique. Le métal utilisé peut être le lithium, 5 le magnésium, le zinc ou le manganèse.

Afin d'éviter des réactions secondaires lors de cette conversion, le groupe fonctionnel RR_1N^- présent dans la molécule II, sera protégé de façon adéquate.

Pour une meilleure compréhension du procédé, les principales voies d'accès au dérivé II sont décrites ci-après : 10

1. Le dérivé II peut être obtenu aux dépens des produits III ou IV par alkylation ou acylation suivant les schémas ci-dessous.



25 dans lesquels R, R_1 , Z, W et n possèdent les valeurs définies précédemment, mais dans le réactif R_1W , le groupe R_1 ne représente pas de l'hydrogène. RW et R_1W peuvent également représenter un cétène de

30 formule $\begin{matrix} R_6 \\ | \\ C=C=O \\ | \\ R_7 \end{matrix}$, de façon à ce que le groupe

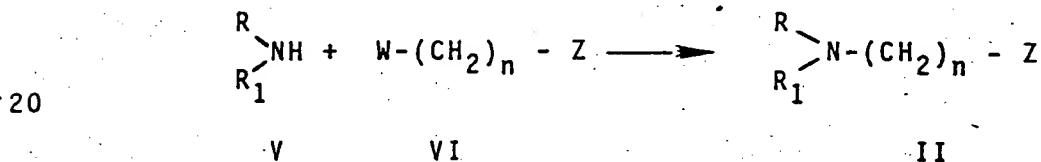
$\begin{matrix} R_6 \\ | \\ CH-CO^- \\ | \\ R_7 \end{matrix}$, obtenu après l'acylation des dérivés III ou

IV, correspond selon le cas à un groupe R ou R₁.
 Cette réaction d'alkylation ou d'acylation peut être effectuée dans un solvant organique inerte tel qu'un hydrocarbure chloré, un alcool ou un hydrocarbure aliphatique ou aromatique, choisi en fonction de la nature du réactif.

5 La réaction se déroule à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant. Avantageusement, la réaction peut être effectuée en 10 présence de base organique telle que la triéthylamine, la pyridine ou la N-diméthylaniline ou de base minérale telle que les hydroxydes, les carbonates et les bicarbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux ou de chaux finement pulvérisée.

15

Une variante de ce procédé est illustrée ci-dessous :



R, R₁, W, Z et n possèdent les valeurs définies précédemment.

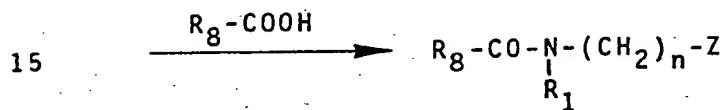
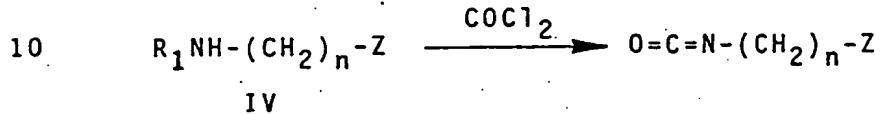
25 La réaction ci-dessus est similaire à la réaction d'alkylation des dérivés III ou IV décrite précédemment, et il va de soi que les conditions opératoires pour ces trois réactions sont tout-à-fait comparables.

30

Selon une autre variante du procédé, le dérivé II peut être synthétisé par acylation d'une amine primaire par un acide carboxylique faisant usage du phosgène comme agent de couplage. Le phosgène peut être introduit

dans une solution de l'amine et de l'acide carboxylique ou il peut être opposé à un des deux réactifs et l'intermédiaire formé ainsi est ensuite opposé au deuxième réactif.

5 Cette variante dans laquelle le phosgène est mis en réaction avec l'amine IV, suivie de la transformation de l'isocyanate intermédiaire, est illustrée par le schéma suivant :



dans lequel R₁ représente de l'hydrogène, Z et n possèdent les valeurs spécifiées précédemment et le groupe R₈-CO correspond au groupe R tel que défini précédemment.

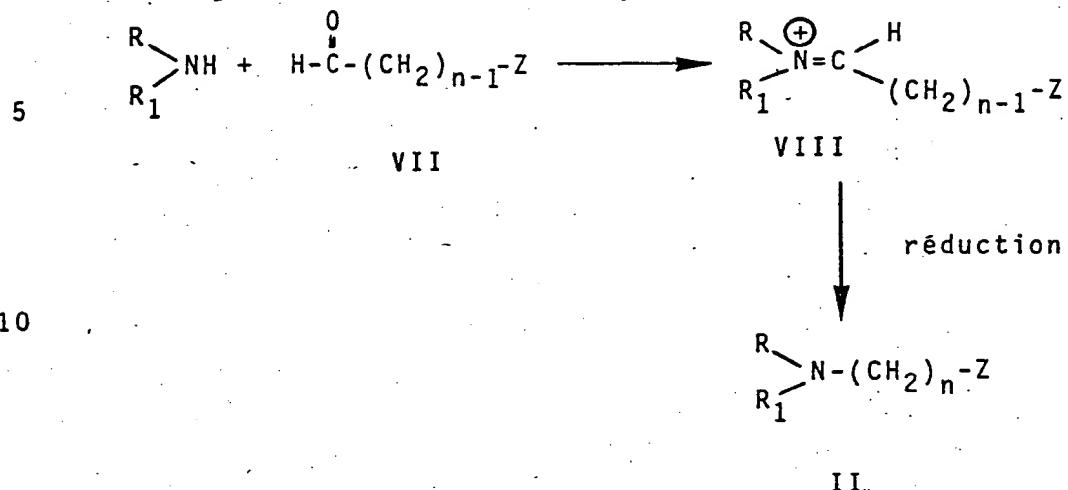
20

Selon une autre variante, le dérivé II dans lequel R représente un groupe alkyle-ou alkyle substitué tel que défini précédemment, peut être obtenu par acylation des dérivés III ou IV, comme décrit ci-avant, suivie d'une réduction de l'amide obtenue comme intermédiaire. De nombreuses méthodes sont décrites pour effectuer une telle réduction, mais il est évident que dans le choix des conditions réactionnelles, il faut veiller à préserver la fonctionnalité du groupe Z.

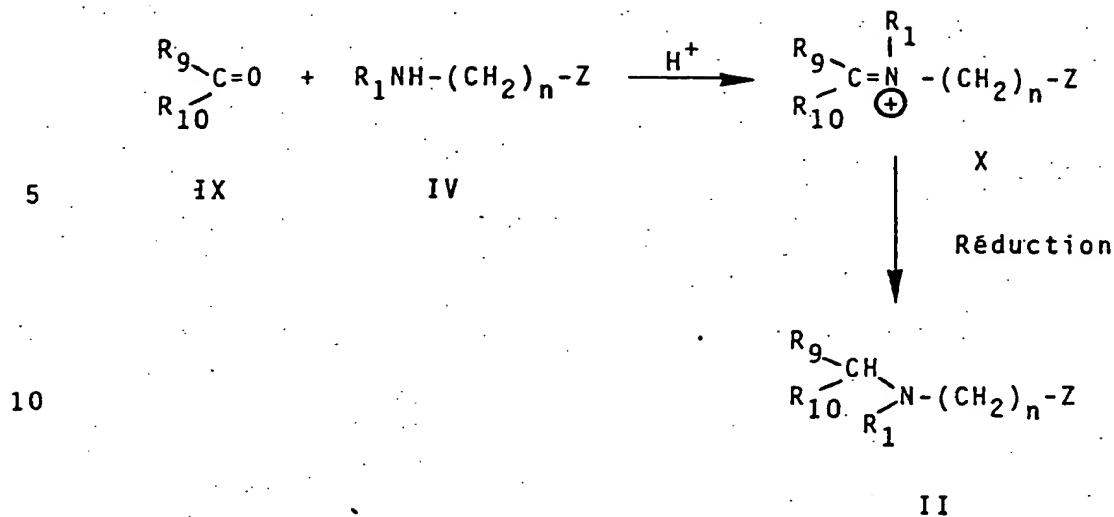
25

30 2. Une autre voie d'accès au dérivé II est caractérisée par la formation d'un sel d'iminium intermédiaire VIII au départ d'une amine et d'un composé carbonylé VII.

La réduction du sel d'iminium conduit au dérivé II.



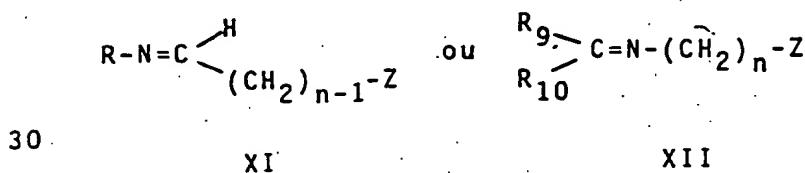
15 La condensation entre l'amine et le dérivé carbonylé
VII se fait classiquement dans un solvant organique
inerte, de préférence non miscible à l'eau. Avanta-
geusement, la réaction est catalysée par un acide miné-
ral ou organique.
20
La réduction se fait dans un solvant approprié de façon
classique au moyen d'hydrogène en présence d'un cataly-
seur d'hydrogénéation, au moyen d'un hydrure de métal
alcalin, par l'hydrure d'aluminium et de lithium ou au
moyen d'un autre agent de réduction, mais il va de soi
25 que la méthode de réduction du sel d'iminium sera choi-
sie de façon à garder intacte la fonctionnalité du grou-
pe Z. En choisissant différemment les réactifs, on peut
réaliser une variante de ce procédé qui permet d'arri-
30 ver au produit II en passant pas des intermédiaires
porteurs des mêmes fonctions chimiques que ci-dessus.



15 R_1 , Z et n possèdent les significations données précédemment tandis que les groupes R_9 et R_{10} possèdent des valeurs telles que le groupe $\begin{array}{c} R_9 \\ | \\ R_{10} \end{array} \text{---CH---}$ est équivalent à R .

20 La condensation du dérivé carbonylé avec l'amine IV et la réduction du sel d'iminium X se font dans les conditions décrites ci-dessus.

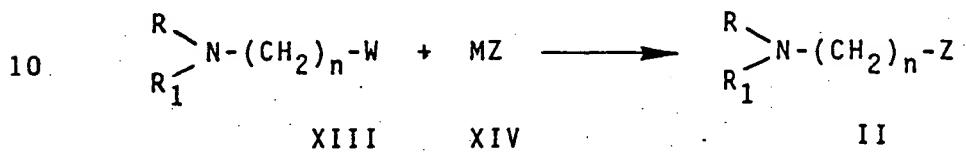
25 Il est à remarquer que lorsque R_1 représente de l'hydrogène, les condensations décrites ci-dessus conduisent à une imine de formule :



28 dans lesquelles R , R_9 , R_{10} , Z et n ont les valeurs définies précédemment. Les conditions de synthèse

et de réduction des imines XI et XII sont complètement comparables à celles de la synthèse et de la réduction des sels d'iminium VIII et X.

5 3. Une autre voie d'accès aux dérivés de formule II
consiste en la transformation d'un produit de formule XIII
par le biais du réactif XIV, suivant le schéma ci-après :



15 R, R_1 , W et n ont les significations données précédem-
ment, M représente de l'hydrogène ou un métal tel que
le lithium, le sodium, le potassium ou le magnésium et
Z a les valeurs données précédemment compatibles avec
la réaction envisagée telles que :
20 un groupe nitrile, un groupe trihalométhyle ou un groupe
dithioacétal cyclique ou non.

La transformation du produit XIII peut se réaliser suivant différentes méthodes classiques, choisies en fonction de la nature de W et de Z. Certaines de ces méthodes sont résumées ci-après, à titre d'exemple :

25 a) lorsque Z représente un groupe nitrile ou trihalométhyle, la réaction peut se faire dans différents solvants tels que par exemple l'eau, un alcool inférieur, la diméthylformamide ou dans des mélanges de solvants, miscibles ou non.

30 Dans plusieurs cas, il est avantageux de travailler
en présence d'une base organique ou d'un catalyseur
de transfert de phase.

b) lorsque Z représente un groupe dithioacétal cyclique ou non, la réaction se produit dans des conditions anhydres à basse température, dans un solvant inerte tel que l'éther diéthylique ou le tétrahydrofurane.

5 Le produit II est alors obtenu par déprotection du groupe formyle par des méthodes bien connues telles que l'hydrolyse en milieu acide ou par action des sels mercuriques.

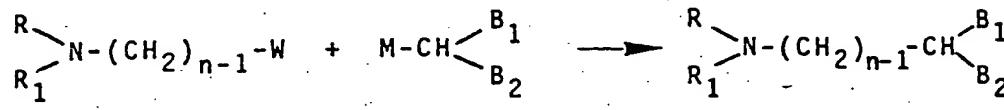
10

4. Une autre voie d'accès à des dérivés de formule II dans lesquels $-\text{CH}_2\text{Z}$ représente le groupe $-\text{CH}\begin{smallmatrix}\text{B}_1 \\ \text{B}_2\end{smallmatrix}$ consiste en l'alkylation d'un dérivé XV au moyen du réactif XVI selon le schéma suivant :

20

XV

XVI



25

R, R₁, B₁, B₂, W et n ont les valeurs données précédemment, exception faite pour W qui, dans ce cas-ci, ne représente pas un groupe hydroxyle.

25

M représente un métal alcalin tel que le sodium, le potassium ou le lithium.

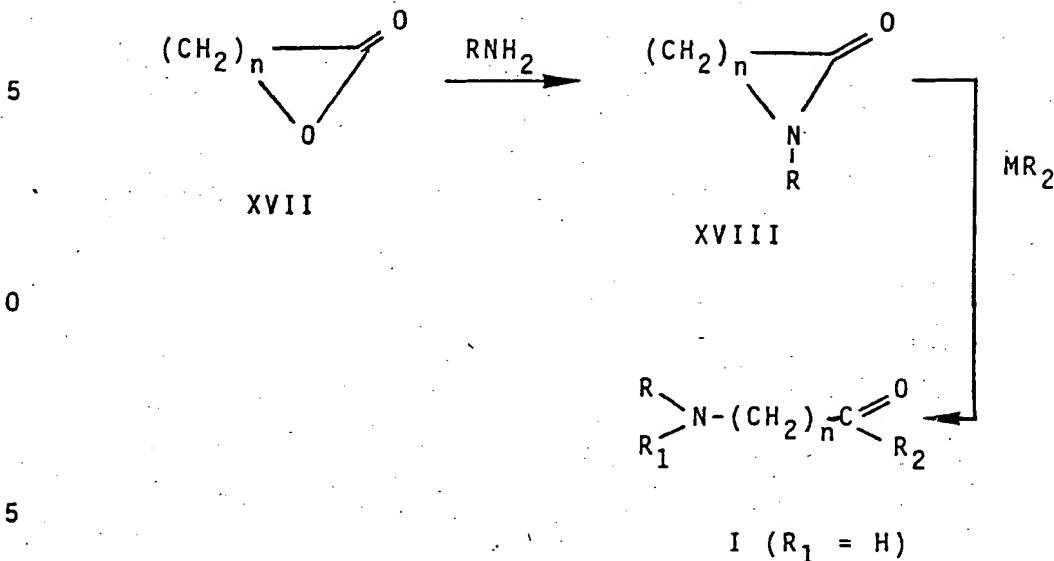
30

Cette réaction classique se fait généralement sous atmosphère inerte et dans des conditions anhydres en utilisant un solvant tel qu'un alcool ou un hydrocarbure aliphatique ou aromatique.

Procédé B.

Ce procédé consiste en l'ouverture d'une lactame XVIII, sous l'action d'une base ou d'un acide. Ladite lactame

XVIII est classiquement obtenue au départ de la lactone XVII selon le schéma :



20 R, R_2 , M et n ont les valeurs définies précédemment. La conversion de la lactone en lactame se fait dans un solvant organique inerte, avantageusement à la température de reflux du milieu réactionnel.

25 L'ouverture de la lactame peut se faire sous l'action d'ammoniac, d'un amidure, d'un alcoolate ou d'un hydroxyde d'un métal alcalin, ou sous l'action d'un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique. Elle se déroule dans l'eau ou dans un solvant organique inerte tel qu'un éther, un alcool, un hydrocarbure aliphatique, aromatique ou un hydrocarbure chloré.

30 Il est évident que les méthodes décrites pour la synthèse du composé II peuvent s'appliquer également à des produits dans lesquels le groupe Z possède déjà la valeur

35 du groupe $\text{C}=\text{O}$ comme spécifié précédemment et conduire

ainsi directement aux produits de l'invention correspondant à la formule générale I.

Il va de soi que pour tous les procédés de synthèse des composés de formules I et II, ainsi que pour ceux cités pour la transformation du groupe Z et $\text{CH}_2\text{-Z}$ en un groupe



10 sont choisis de telle façon à maintenir intacts les groupes fonctionnels déjà présents dans la molécule et qui ne sont pas impliqués dans la réaction envisagée.

Ainsi, afin de pouvoir réaliser la synthèse des composés 15 I et II, il est parfois nécessaire d'utiliser des groupes protecteurs afin de préserver la fonctionnalité des groupes présents dans la molécule de départ. Le choix des conditions expérimentales conditionnera le choix des groupes protecteurs qui, ainsi que les procédés de leur 20 introduction et les méthodes de déprotection, sont bien décrits dans la littérature.

Ci-après sont donnés des exemples détaillées de préparation de quelques dérivés de l'invention.

Ces exemples ont surtout pour but d'illustrer d'avantage les caractéristiques particulières des procédés suivant

5 l'invention.

Exemple 1.

Synthèse de la 4-n.pentylaminobutanamide.

5 g (0,041 m) de 4-chlorobutanamide sont dissous dans 19 ml
 10 (0,165 m) de pentanamine et agités durant 48 heures à température ambiante. Par addition d'éther (400 ml), un précipité se forme qui est filtré et recristallisé 2 fois dans l'isopropanol.

F(°C) : 187.

15 Analyse élémentaire :

		C	H	N
	% calculé	51.7	10.1	13.4
	% trouvé	52.0	10.2	13.4

Exemple 2.

20 Synthèse de la 5-n.pentylaminopentanamide.

a) On porte à reflux pendant 48 heures, un mélange de 4,5 g de 5-chloropentanenitrile (0,040 m), 3,8 g (0,044 m) de pentanamine, 3,7 g de bicarbonate de sodium dans 60 ml d'éthanol absolu. Le chlorure de sodium formé est filtré et le filtrat est évaporé à sec sous vide pour éliminer la pentanamine en excès. L'huile résiduelle est dissoute dans l'éther et additionnée d'éther/HCl. Il se forme un précipité blanc qui est filtré (chlorhydrate de 5-n.pentylaminopentanenitrile).

30 F(°C) : 207-209.

b) 2,78 g (0,013 m) de chlorhydrate de 5-n-pentylamino-pantanenitrile sont suspendus dans 3,4 ml d'HCl concentré et agités à 5°C pendant 6 jours. La solution limpide obtenue est versée sur 20 ml d'isopropanol, le solide qui cristallise est filtré et lavé à l'isopropanol.

5 F(°C) : 216-217

Analyse élémentaire :	C	H	N
% calculé	53,9	10,4	12,5
% trouvé	54,2	10,5	12,6

10

Exemple 3.

Synthèse de la 6-décylamino hexanamide.

15 4,5 g de 6-chlorohexanamide (0,030 m) sont chauffés au reflux dans 100 ml d'éthanol contenant 5,2 g de décanamine (0,033 m) et 2,52 g de NaHCO₃ (0,033 m). Après 2 jours et 2 nuits, la solution est refroidie, filtrée et évaporée; le solide est recristallisé 2 fois dans l'acétate d'éthyle. Le solide obtenu est dissous dans l'éthanol et additionné d'éther/HCl; le nouveau solide obtenu est recristallisé 2 fois dans l'isopropanol.

20 F(°C) : 206.

Analyse élémentaire :	C	H	N
% calculé	62,6	11,5	9,1
% trouvé	63,0	11,7	9,3

25

Exemple 4.

Synthèse de la 5-(p.tolylacétylamino)pentanamide.

A une solution de 0,7 g (0,017 m) de NaOH et de 2 g de 5-aminopentanamide (0,017 m) dans 10 ml d'eau refroidie

à 0°C, on ajoute goutte à goutte simultanément, 2,9 g (0,017 m) de chlorure de p-tolylacétyle et une solution de 0,7 g de NaOH dans 4 ml d'eau. On agite la suspension qui s'est formée pendant une heure à température ambiante. On filtre le solide et on le recristallise 2 fois dans l'isopropanol.

5 F(°C) : 206.

	Analyse élémentaire :	C	H	N
10	% calculé	67.7	8.1	11.3
	% trouvé	67.8	8.1	11.3

Exemple 5.

Synthèse de l'acide 4-pentylaminobutanoïque.

15 Dans une bouteille de Parr, on introduit 7,75 g de pentanal (0,090 m), 7,73 g d'acide gamma aminobutanoïque (0,075 m), 800 mg de palladium à 10 % sur carbone, 5 g de tamis moléculaire 3 Å et 200 ml d'éthanol absolu. La bouteille est agitée sous atmosphère d'hydrogène pendant 18 heures.

20 On filtre la suspension et on évapore le filtrat à sec à 20°C sous pression réduite. Le solide est lavé à l'éther, dissous dans le minimum d'éthanol et additionné d'éther. Les cristaux obtenus sont recristallisés une nouvelle fois de la même manière.

F(°C) : 161-162.

	Analyse élémentaire :	C	H	N
25	% calculé	62.4	11.0	8.1
	% trouvé	62.1	11.1	8.0

Exemple 6.

30 Synthèse de la 6-[3-(3,4-diméthoxyphényl)propanoylamino]-hexanamide.

À une solution de 2,6 g (0,020 m) de 6-aminohexanamide et de 0,8 g de NaOH dans 15 ml d'eau, refroidie à 0°C, on ajoute simultanément 4,6 g (0,02 m) de chlorure de 3-(3,4-

diméthoxyphényl)propanoyle et 2,4 g de NaOH dans 20 ml d'eau. On agite la suspension pendant 2 heures à la température de chambre. Ensuite, le solide est filtré et recristallisé dans l'isopropanol.

F(°C) : 137.

5	Analyse élémentaire :	C	H	N
	% calculé	63,3	8,1	8,7
	% trouvé	63,2	8,2	8,6

Exemple 7.

10 Synthèse de la 6-n-pentylaminohexanamide.

On chauffe à reflux pendant 4 jours, un mélange de 5 g de 6-chlorohexanamide (0,033 m), 4,25 ml de pentanamine (0,037 m) et 2,8 g de bicarbonate de sodium (0,034 m) dans 100 ml d'éthanol. Ensuite, après refroidissement de la solution, on filtre les sels et on évapore les solvants à sec. Le produit qui solidifie est cristallisé deux fois dans l'acétate d'éthyle, dissous dans un minimum de méthanol et additionné d'éther/HCl. Le solide qui se forme est filtré et séché.

20 F(°C) : 190,5

20	Analyse élémentaire :	C	H	N
	% calculé	55,8	10,6	11,8
	% trouvé	55,8	10,6	11,8

25 Exemple 8.

Synthèse de la 4-n-hexylaminobutanamide.

a) On chauffe à reflux pendant 2 jours, un mélange de 18,5 ml de 4-chlorobutanenitrile (0,2 m), 29,1 ml d'hexanamine (0,22 m) et 18,5 g de bicarbonate de sodium (0,22 m) dans 500 ml d'éthanol. Ensuite, on refroidit la suspension, on filtre les sels et on évapore le filtrat. Le résidu est partagé entre de l'eau et du dichlorométhane. La phase dichlorométhane est lavée à

l'eau, séchée sur K_2CO_3 et évaporée à température de chambre. L'excès d'hexanamine est évaporé sous haut vide et l'huile résiduelle est dissoute dans l'éther anhydre et additionnée d'éther/HCl. Le solide qui apparaît est filtré, dissous dans un minimum de méthanol et additionné d'éther anhydre. Le produit ainsi obtenu est engagé tel quel dans l'étape suivante.

5 b) 4,2 g de 4-hexylaminobutanenitrile (0,02 m) sont agités 4 jours à 5°C, dans 5 ml d'HCl concentré. Ensuite, on verse cette solution dans 50 ml d'acétone glacée. Le solide blanc qui se forme est recristallisé dans l'isopropanol.

10 $F(^{\circ}C)$: 194
15 Analyse élémentaire : C H N
% calculé 53,9 10,4 12,6
% trouvé 54,1 10,4 12,6

20 Exemple 9.
Synthèse de la 4-[(N-n-hexyl-N-4-chlorophénylacétyl)amino]butanamide.
650 mg de chlorhydrate de 4-hexylaminobutanamide (0,003 m) sont dissous dans 9,4 ml de KOH 1 N à 10°C. A cette solution, on ajoute goutte à goutte 0,65 ml de chlorure de l'acide 4-chlorophénylacétique. Une huile apparaît immédiatement et se solidifie. Après 2 heures de réaction, on extrait l'huile à l'éther, on lave la phase éthérée à l'eau et à l'acide chlorhydrique 1 N, on la séche sur K_2CO_3 et on l'évapore. Le solide résiduel est recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

25 30 $F(^{\circ}C)$: 105-106.
35 Analyse élémentaire : C H N
% calculé* 63,1 8,0 8,2
% trouvé 63,0 7,9 8,1

35 * calculé pour une teneur de 1,03 % H_2O .

Exemple 10.Synthèse de la 5-n-dodécyaminopentanamide.

a) On chauffe à reflux pendant 2 jours, 7,4 g de dodécan-
 5 amine (0,04 m), 4,23 g de 5-chloropentanenitrile (0,036 m)
 et 3,4 g de bicarbonate de sodium (0,04 m) dans 100 ml
 d'éthanol. Ensuite, la solution refroidie est filtrée
 et le filtrat évaporé. L'huile résiduelle est distillée
 sous 0,25 mm Hg. On recueille la fraction distillant à
 10 170°C. Elle est dissoute dans l'éthanol et additionnée
 d'éther/HCl. Le solide qui précipite est filtré et em-
 ployé sans purification supplémentaire dans l'étape sui-
 vante.

b) 2 g de chlorhydrate de 5-dodécyaminopentanenitrile
 15 (0,007 m) sont dissous dans 50 ml d'acide acétique. On
 sature cette solution par de l'acide chlorhydrique sec
 et on agite à température de chambre pendant 2 jours.
 L'acide acétique est ensuite évaporé, le solide repris
 20 dans l'éther est filtré et le solide recristallisé deux
 fois dans l'isopropanol.

F(°C) : 212.

Analyse élémentaire :	C	H	N
% calculé	63,6	11,6	8,7
% trouvé	63,9	11,6	8,8

Exemple 11.Synthèse de la 4-n.pentylaminobutanamide.

a) On chauffe, à reflux pendant 2 jours, un mélange de 18,5 ml de 4-chlorobutanenitrile (0,2 m), 19,1 g de pentanamine (0,22 m) et 18,5 g de bicarbonate de sodium (0,22 m) dans 500 ml d'éthanol. Ensuite, on refroidit la suspension, on filtre les sels et on évapore le filtrat. Le résidu est partagé entre de l'eau et du dichlorométhane. La phase dichlorométhane est lavée à l'eau, séchée sur K_2CO_3 et évaporée à température de chambre. L'excès de pentanamine est évaporée sous haut vide et l'huile résiduelle est dissoute dans l'éther anhydre et additionnée d'éther/HCl. Le solide qui apparaît est filtré, dissous dans un minimum de méthanol et additionné d'éther anhydre jusqu'à l'obtention d'un précipité abondant qui est filtré et engagé tel quel dans l'étape suivante.

b) 3,1 g de 4-pentylaminobutanenitrile (0,02 m) sont dissous dans 30 ml d'acide acétique glacial et saturés par de l'HCl à température de chambre.

Après 24 heures d'agitation, l'acide acétique est évaporé et le solide résiduel est recristallisé dans l'isopropanol. F ($^{\circ}C$) : 187,5

Analyse élémentaire :

	C	H	N
25 % calculé	51,7	10,1	13,4
% trouvé	51,8	10,2	13,4

Exemple 12Synthèse de la 4-n.pentylaminobutanamide.

Dans une bouteille de Parr, on introduit 2,76 g de chlorhydrate de 4-aminobutanamide (0,02 m), 1,9 g de pentanal (0,022 m), 100 mg de Pd/C à 10 % et 50 ml d'éthanol. On agite la bouteille pendant une nuit sous une atmosphère d'hydrogène à température ambiante. On filtre alors le catalysateur, on évapore le solvant et on solidifie le résidu dans l'éther. Le solide obtenu est recristallisé 3 fois dans l'isopropanol.

F (°C) : 186,5

	Analyse élémentaire :	C	H	N
5	% calculé	51,7	10,1	13,4
	% trouvé	52,0	10,3	13,5

Exemple 13

Synthèse de la 4-n. pentylaminobutanamide.

10 3,1 g de N-pentylpyrrolidone (0,02 m) sont introduits dans un ballon de 200 ml contenant 3,9 g d'amidure de sodium (0,1 m) suspendus dans 50 ml de toluène. La suspension est portée au reflux pendant 3 jours, à la suite de quoi, on ajoute 10 ml d'H₂O et suffisamment d'HCl 1 N pour rendre la solution acide (pH 2). La phase aqueuse est 15 décantée et lyophilisée. Le résidu est extrait par de l'isopropanol bouillant, le solide qui cristallise est filtré et recristallisé 2 fois dans l'isopropanol.

F (°C) : 186

20	Analyse élémentaire :	C	H	N
	% calculé	51,7	10,1	13,4
	% trouvé	51,4	10,0	13,7

25 Exemple 14

Synthèse de l'acide 4-(2-phényléthylamino)butanoïque.

a) Dans un ballon de 1 litre refroidi dans un bain de glace, on introduit sous azote 500 ml de toluène et 15,2 ml de pyrrolidone (0,2 m). A cette solution, 9,6 g d'hydrure de sodium (0,4 m) sont ajoutés en trois fois. Après une heure d'agitation à 0°C on laisse la suspension revenir à température de chambre. On ajoute alors 37,15 ml de 2-phenyl-1-bromoéthane (0,27 m) et on porte le tout à reflux pendant 12 heures. Après addition de 100 ml d'eau la phase toluénique est décantée et lavée 3 fois avec de l'eau, séchée sur K₂CO₃ et évaporée ; l'huile résiduelle est distillée sous 10 mmHg. On recueille le liquide incolore qui distille à 175°C qui est identifié comme la N-(2-phényléthyl)pyrrolidone.

b) 17,9 g de N-(2-phénylethyl)pyrrolidone (0,095 m) sont portés à reflux dans 25 ml d'HCl concentrés pendant 20 heures. La solution est alors évaporée à sec et le solide résiduel est cristallisé dans la méthylethylcétone.

5

F (°C) : 149-150.

	Analyse élémentaire :	C	H	N
	% calculé	59,1	7,4	5,8
10	% trouvé	59,2	7,5	5,7

15

Exemple 15.
Synthèse de l'ester éthylique de l'acide 4-(2-phénylethylamino)butanoïque.

15

1 g du chlorhydrate de l'acide 4-(2-phénylethylamino)butanoïque (0,004 m) est porté au reflux pendant 1 heure dans 10 ml d'éthanol/HCl 5N. La solution est alors évaporée à sec et le solide obtenu est recristallisé dans la méthylethylcétone.

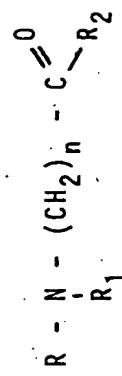
20

F (°C) 206-207

	Analyse élémentaire	C	H	N
	% calculé	61,9	8,2	5,1
25	% trouvé	61,9	8,2	5,2

25

Le tableau I donné ci-après regroupe les dérivés des exemples précités ainsi que d'autres dérivés de l'invention préparés suivant les procédés ci-dessus. Tous les composés repris dans le tableau I donnent une analyse élémentaire C.H.N. correcte.

TABLEAU 1

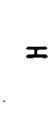
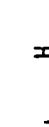
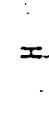
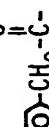
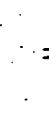
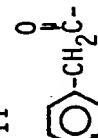
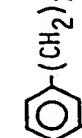
Code CP	N°	R	R ₁	R ₂	n	F(°C) Peb(°C)/mb	Solvant de recristallisation.
2678	9	nC ₆ H ₁₃ ⁻		NH ₂	3	76-78	Benzene-Pentane
2679	10	C1  0(CH ₂) ₂ ⁻	H	NH ₂	5	193	Isopropanol (1)
2681	11	CH ₃  0(CH ₂) ₄ ⁻	H	NH ₂	5	196	Isopropanol (1)
2685	12	 0(CH ₂) ₄ ⁻	H	NH ₂	3	179-180	Isopropanol (1)
2711	13	nC ₆ H ₁₃ ⁻	 0-C1  0	NH ₂	3	105-106	AcOEt
2684	14	 0(CH ₂) ₄ ⁻	CH ₃  0-C1  0	NH ₂	3	88-89	AcOEt
2728	15	 0(CH ₂) ₂ ⁻	H	NH ₂	5	195	EtOH (1)
2818	16	nC ₅ H ₁₁ ⁻	H	OH	3	161-162	EtOH-Ether

TABLEAU I



Code CP	N°	R	R ₁	R ₂	n	F (°C) / mb	Solvant de recristallisation.
2081	1	nC ₅ H ₁₁ ⁻	H	NH ₂	3	187-188	Isopropanol (1)
2455	2		H	NH ₂	3	164-166	Isopropanol
2624	3		H	NH ₂	3	188-189	Isopropanol (1)
2631	4	nC ₈ H ₁₇ ⁻	H	NH ₂	3	195-196	Isopropanol (1)
2632	5	nC ₅ H ₁₁ ⁻	H	NH ₂	4	216-217	Isopropanol (1)
2633	6	nC ₆ H ₁₃ ⁻	H	NH ₂	3	193-194	Isopropanol (1)
2657	7		H	NH ₂	4	214-215	EtOH (1)
2659	8	nC ₅ H ₁₁ ⁻	H	NH ₂	5	190-191	MeOH-Ether

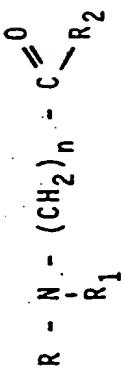


TABLEAU I

Code CP	N°	R	R ₁	R ₂	n	F(°C) PEb(°C)/mb	Solvant de recristallisation.
2982	17	n.C ₄ H ₉ ⁻	H	NH ₂	5	184	EtOH (1)
2983	18	n.C ₉ H ₁₉ ⁻	H	NH ₂	5	205	MeOH-Ether (1)
2984	19	○-0-(CH ₂) ₄ ⁻	H	NH ₂	5	169	EtOH (1)
3002	20	n.C ₁₀ H ₂₁ ⁻	H	NH ₂	5	206	EtOH (1)
3003	21	n.C ₇ H ₁₅ ⁻	H	NH ₂	5	201	Isopropanol (1)
3027	22	○-CH ₂ -CH- CH ₃	H	NH ₂	5	170°/2.10 ⁻³	
3028	23	n.C ₄ H ₉ -CH- C ₂ H ₅	H	NH ₂	5	180°/8.10 ⁻⁴	
3045	24	n.C ₁₁ H ₂₃ ⁻	H	NH ₂	4	212	AcOH (1)

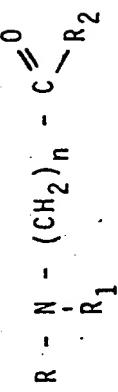


TABLEAU I

Code CP	N°	R	R ₁	R ₂	n	F (°C) PEb (°C)/mb	Solvant de recristallisation.
3063	25		H	NH ₂	5	142	Isopropanol
3064	26		H	NH ₂	5	149	Isopropanol
3065	27		H	NH ₂	4	204	MeOH (1)
3073	28		H	NH ₂	5	109.6	Isopropanol
3074	29		H	NH ₂	5	137	Isopropanol
3075	30		H	NH ₂	4	212	Isopropanol (1)

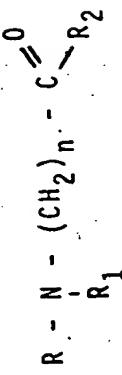


TABLEAU I

Code CP	N°	R	R ₁	R ₂	n	F (°C) Peb (°C)/mb	Solvant de recristallisation.
3076	31	CH ₃ -C(=O)-CH ₂ -C-	H	NH ₂	4	206	Isopropanol
3077	32	n.C ₅ H ₁₁ -	O-C(=O)-CH ₂ -C(=O)-C ₂ H ₅	NH ₂	4	250/3.10 ⁻³	-
3078	33	CH ₃ -CH ₂ -	H	NH ₂	4	166	Isopropanol
3087	34	n.C ₅ H ₁₁ -	CH ₃ -C(=O)-CH ₂ -C(=O)-	NH ₂	4	270/3.10 ⁻³	-
3088	35	n.C ₅ H ₁₁ -	Br-C(=O)-CH ₂ -C(=O)-	NH ₂	4	75	AcOEt
3089	36	CH ₃ O-C(=O)-CH ₂ -CH ₂ -	H	NH ₂	4	192	EtOH-Ether (1)
3112	37	n.C ₉ H ₁₉ -C(=O)-	O-NH ₂	NH ₂	4	240/10 ⁻³	-

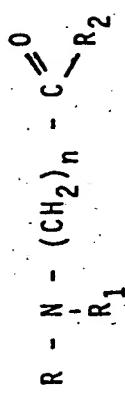


TABLEAU I

Code CP	N°	R	R ₁	R ₂	n	F (°C) / mb	Solvant de recristallisation.
3113	38	n.C ₅ H ₁₁ -	C ₃ H ₇ -CH-C- C ₃ H ₇	NH ₂	4	190/10 ⁻³	-
3114	39	n.C ₅ H ₁₁ -	C ₄ H ₉ -C- C ₃ H ₇	NH ₂	4	240/10 ⁻³	-
3115	40	CH ₃ -CH- CH ₃	H	NH ₂	4	151	MeOH-Ether (1)
3116	41	n.C ₅ H ₁₁ -	C ₁ ⊖-CH ₂ -C- CH ₃ ⊕-CH ₂ -C-	NH ₂	4	90	AcOEt-Pentane
3117	42	n.C ₅ H ₁₁ -	H	NH ₂	4	77	AcOEt
3124	43	F-  -CH ₂ -C- F	H	NH ₂	4	182	Isopropanol
3125	44	n.C ₅ H ₁₁ -	H	OH	4	130	Méthyléthylcétoné(1)



TABLEAU I

Code CP	N°	R	R ₁	R ₂	n	F (°C) / PEP (°C) / mb	Solvant de recristallisation.
3128	45	Cl-  -CH ₂ -C-	H	OH	4	118	AcOEt
3147	46	 -CH ₂ -CH ₂ -	H	OH	3	149	Méthylethylcétone (1)
3148	47	CH ₃ O-  -(CH ₂) ₃ -C-	H	NH ₂	3	151,5	AcOEt-Isopropanol
3149	48	 -(CH ₂) ₂ -C-	H	NH ₂	3	140,9	AcOEt
3150	49	Cl-  -CH ₂ -C-	H	NH ₂	4	197	Isopropanol
3151	50	 -CH-C-	H	OC ₂ H ₅	3	160/2.10 ⁻³	
3152	51	 -CH-C-	H	OCH ₃	3	160/3.10 ⁻³	

TABLEAU I



Code CP	N°	R	R ₁	R ₂	n	F(°C) Peb(°C)/mb	Solvant de recristallisation.
3153	52		H	NH ₂	3	109.6	AcOEt
3154	53		H	OH	3	85	AcOEt
3155	54		H	NH ₂	5	122	Isopropanol
3156	55		CH ₃ -CH ₂ -	NH ₂	4	200/2.10 ⁻³	
3157	56		(CH ₂) ₂ -	OH	3	150/10 ⁻³	
3158	57		H	OH	5	94-95	Méthyl éthyl cétone(1)
3159	58		(CH ₂) ₂ -	OH	3	63	MeOH-H ₂ O

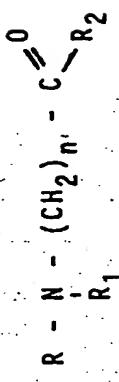
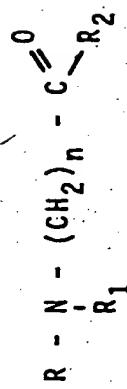
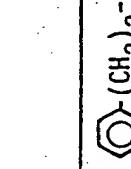
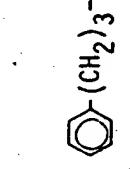
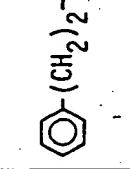
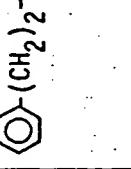
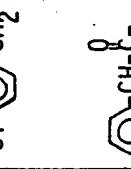
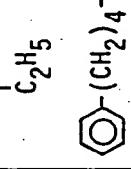


TABLEAU 1

Code CP	N°	R	R ₁	R ₂	n	F (°C) PEb (°C)/mb	Solvant de recristallisation.
3160	59	<chem>c1ccc(cc1)C(=O)C2=CC=CC=C2</chem>	H	0CH ₃	3	180/2.10 ⁻³	
3161	60	<chem>c1ccc(cc1)C(=O)C2=CC=CC=C2</chem>	H	NH ₂	3	128	AcOEt
3162	61	<chem>CC(C)C1=CC=CC=C1</chem>	H	OH	3	81	AcOEt
3163	62	<chem>c1ccc(cc1)C(=O)C2=CC=CC=C2</chem>	<chem>C3H7</chem>	<chem>CC(C)C4=CC=CC=C4</chem>	5	250/3.10 ⁻³	
3164	63	<chem>c1ccc(cc1)C(=O)C2=CC=CC=C2</chem>	<chem>CC(C)C</chem>	0C ₂ H ₅	5	156-158	Acétone-Ether (1)
3165	64	<chem>c1ccc(cc1)C(=O)C2=CC=CC=C2</chem>	H	0CH ₃	3	217-218	MeOH

TABLEAU I



Code CP	N°	R	R ₁	R ₂	n	F (°C) Pb (°C)/mb	Solvant de recristallisation.
3166	65		H	OC ₂ H ₅	3	206-207	Méthyléthylcétone (1)
3167	66		H	OH	5	119-120	Acétonitrile (1)
3168	67		H	OC ₂ H ₅	3	170/10 ⁻¹	
3169	68		H	O-CH(CH ₃) ₂	3	175/10 ⁻¹	
3170	69		H	O-C ₂ H ₅	4	108	Toluène-Heptane
3171	70		H	O-CH(CH ₃) ₂	3	168/10 ⁻¹	
3173	71		H	O-CH(CH ₃) ₂	3	200/10 ⁻¹	

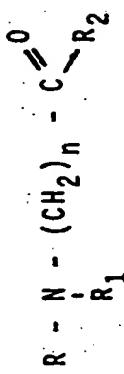


TABLEAU I

Code CP	N°	R	R ₁	R ₂	n	F(°C) / mb	Solvant de recristallisation.
3174	72	—(CH ₂) ₃ —	H	OCH ₃	5	169-170	Acétone-Ether (1)
3175	73	—(CH ₂) ₃ —	$\begin{array}{c} C_3H_7 \\ \\ CH-C \\ \\ C_3H_7 \end{array}$	OC ₂ H ₅	5	200/2.10 ⁻³	

(1) chlorhydrate

Les produits de l'invention ont été soumis à une série de tests pharmacologiques dont la méthodologie est décrite ci-dessous.

5 Les DL_{50} sont calculées selon la méthode de Lichtfield et Wilcoxon (J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99, 1949) et exprimées en mg/kg. Les produits sont administrés par voie orale à des souris. D'une manière générale, les produits de l'invention se sont révélés peu toxiques.

10 L'effet sur le comportement est étudié en utilisant une méthode dérivée de celle de S. Irwin (Gordon Res. Conf. on Medicinal Chem., 133, 1959). Les substances, suspendues dans un mucilage à 1 % de gomme adragante, sont administrées par voie orale au moyen d'une sonde intragastrique à des groupes de 5 souris mâles à jeun depuis 18 heures.

15 Les doses testées en fonction de l'activité observée vont de 3000 à 3 mg/kg. Le comportement est étudié 2, 4, 6 et 24 heures après le traitement. L'observation est prolongée si des symptômes persistent à ce moment. Les mortalités sont enregistrées au cours des 14 jours qui suivent le traitement.

20 Aucun des produits testés n'a induit un comportement anormal chez la souris.

25 Les numéros réfèrent aux numéros donnés au produits dans la colonne 2 du tableau I. D'une façon générale, certains produits de l'invention sont doués d'une activité anticonvulsivante. L'effet anticonvulsivant est examiné vis-à-vis des convulsions toniques induites par la bicuculline. Les composés de l'invention sont administrés par voie orale à la dose de 10 mg/kg, à vingt souris, trois heures avant l'injection intraveineuse de bicuculline, à la dose de 0,7 mg/kg. Le nombre de souris protégées vis-à-vis des convulsions toniques et de la mort est noté.

Dans ce test, les produits n° 1, 5, 8, 10 et 13 se sont révélés particulièrement actifs et donnent un pourcentage de protection égal ou supérieur à 55 %.

5 Le CP 2081 (composé n° 1 du tableau I) a fait l'objet d'une évaluation plus approfondie. Dans le test d'inhibition des convulsions induites par la bicuculline, la ED₅₀ est de 3 mg/kg. A la dose de 300 mg/kg, le pourcentage de protection vis-à-vis des convulsions induites par la bicuculline est de 75 %.

10 Le CP 2081 présente également un effet antagoniste des convulsions induites par le leptazole et par les

15 électrochocs.

Des tests biochimiques ont démontré que certains produits de l'invention présentent un effet GABA-mimétique. Cet effet a été examiné *in vitro* en utilisant une méthode 20 dérivée de celle de C. Braestrup et M. Nielsen (Brain Research Bulletin, Vol. 5, Suppl. 2, p. 681-684 (1980)).

25 Un homogénat de cerveau de rat (sans cervelet), lavé afin d'éliminer le GABA (l'acide γ -aminobutanoïque) présent, est utilisé pour mesurer la liaison au récepteur

(le "binding") au moyen du ^3H -flunitrazepam en présence et en absence de concentrations croissantes des produits à tester ou d'un produit de référence (en l'occurrence le GABA).

5. Le "binding" non spécifique est déterminé en présence de Diazepam.

L'incubation a lieu durant 60 minutes à 0°C, sur un homogénat dilué 200 fois.

Après incubation, les échantillons sont filtrés et 10 lavés sur des filtres Whatman GFB. Après dessication du filtre à 60° pendant 20 minutes, la radioactivité résiduaire est mesurée au moyen d'un scintillateur liquide dans un milieu approprié.

Dans ces conditions, le produit CP 2818 (composé n° 16 15 du Tableau I) se comporte comme un GABA-mimétique, caractérisé par une EC_{50} ("Enhancement concentration 50 %") de $4,7 \cdot 10^{-5} \text{M}$ comparativement à la EC_{50} de $8,2 \cdot 10^{-7} \text{M}$ du GABA et par une efficacité identique à celle du GABA.

20. Le CP 2818 a également été évalué *in vitro* dans le test de liaison du ^3H -muscimol aux membranes synaptiques de cerveau de rats. Ce test est spécifique des récepteurs GABAergiques et permet de mettre en évidence un effet agoniste ou antagoniste aux récepteurs GABA. Ceux-ci sont 25 directement liés aux récepteurs benzodiazépines.

La préparation des membranes synaptiques ainsi que le test de liaison du ^3H -muscimol aux membranes synaptiques sont identiques à ceux publiés par Enna S.J. et Snyder S.H. dans Brain Research 100, 81-97 (1978).

30. La valeur de liaison spécifique du ^3H -muscimol aux membranes est obtenue en faisant la différence entre la liaison du ^3H -muscimol seul et de cette liaison en présence de $10 \mu\text{M}$ de GABA.

Différentes concentrations de CP 2818 ont été utilisées 35 pour déterminer la concentration du produit nécessaire

pour inhiber de 50 % la liaison du ^{3}H -muscimol aux membranes (IC_{50}). Pour le CP-2818 un IC_{50} de 2.5×10^{-5} M a été obtenu. L' IC_{50} du GABA dans ce système est de 2.10^{-7} M.

5

L'effet antagoniste vis-à-vis des convulsions induites par la bicuculline, le leptazole et par l'électroshock ainsi que l'effet GABA-mimétique indiquent que les composés de l'invention possèdent des propriétés pharmaceutiques qui les rendent spécialement indiqués pour le traitement des diverses formes d'épilepsie et des dyskinésies telles que la maladie de Parkinson. En outre, l'activité des produits au niveau du système nerveux central rend ces composés potentiellement intéressants pour le traitement de certains troubles cardiovasculaires tels que l'hypertension et l'hypotension, pour le traitement des troubles psychiques tels que la dépression, des troubles de la mémoire et des troubles du sommeil, ainsi que comme agents analgésiques.

20

Certains produits de l'invention présentent également une activité antihelminthique. Cette activité est mesurée chez le rat, infesté par *Nippostrongylus Brasiliensis* (stade L3). Le produit à tester est administré par sonde oesophagienne, sous forme de mucilage, 8 jours après l'infestation. Les rats sont sacrifiés le 12ème jour et on procède au dénombrement des parasites dans l'intestin. Les résultats obtenus sont ex-

25

primés en pourcentage d'efficacité par rapport à un groupe témoin.

Dans ce test, le produit CP 2081 (composé n° 1 du tableau I) a un pourcentage d'efficacité de 91 à la dose de 50 mg/kg.

Chez l'homme, les composés de l'invention seront administrés par voie orale, à des doses pouvant aller de 10 50 mg à 4000 mg; par voie intraveineuse, les doses seront de 5 mg à 1000 mg.

Les produits de l'invention peuvent être utilisés sous diverses formes galéniques. Les exemples qui suivent 15 ne sont pas limitatifs et concernent les formulations galéniques contenant un produit actif désigné par la lettre A. Ce produit actif peut être formé par un des composés suivants :

4-n.pentylaminobutanamide
20 5-n.pentylaminopentanamide
6-n.pentylaminohexanamide
l'acide 4-n.pentylaminobutanoïque
5-(p.tolylacétylamino)pentanamide
6-n.décyldaminohexanamide
25 6-[(2-p.chlorophénoxyéthyl)amino]hexanamide
4-[(N-n.hexyl)-N-4-chlorophénylacétyl)amino]butanamide.

Comprimés.

	A	600 mg
	amidon Sta-Rx 1500	80 mg
	hydroxypropylméthylcellulose	20 mg
5	aérosil	5 mg
	stéarate de magnésium	15 mg
	A	100 mg
	amidon de maïs	100 mg
10	lactose	80 mg
	aérosil	5 mg
	talc	5 mg
	stéarate de magnésium	10 mg

15

Gélules.

	A	50 mg
	lactose	110 mg
	amidon de maïs	20 mg
20	gélatine	8 mg
	stéarate de calcium	12 mg
	A	200 mg
	polyvinylpyrrolidone	10 mg
25	amidon de maïs	100 mg
	Cutina HR	10 mg

Injectable I.M. ou I.V.

	A	20 mg
30	chlorure sodique	40 mg
	acétate sodique ad pH = 7	
	eau distillée pour injectables ad	5 ml

Injectable I.M.

A	200 mg
benzoate de benzyle	1 g
huile pour injection ad	5 ml

5

Sirop.

A	5 g
acide tartrique	0,5 g
nipasept	0,1 g
10 saccharose	70 g
arôme	0,1 g
eau ad	100 ml

Solution.

15 A	2 g
sorbitol	50 g
glycérine	10 g
essence de menthe	0,1 g
propylène glycol	10 g
20 eau déminéralisée ad	100 ml

Suppositoire.

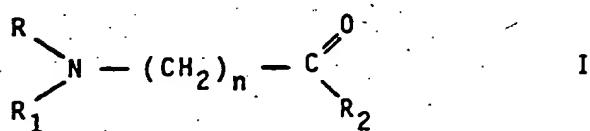
A	500 mg
butylhydroxyanisol	10 mg
25 glycérides semi-synthétiques ad	3 g

Gel rectal.

A	100 mg
carbomer	15 mg
30 triéthanolamine ad pH 5,4	
eau purifiée	5 g

REVENDICATIONS1. Dérivé d'acides ω -aminés de formule générale I

5



10 ainsi que leurs mélanges racémiques ou non, leurs isomères optiquement purs et les sels de ces composés formés avec des acides, des bases et des métaux pharmaceutiquement utilisables, dans laquelle :

R représente :

15 - un radical alkyle linéaire ou ramifié C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} ou C_{12} ,

- un radical alkyle linéaire ou ramifié C_2 , C_3 , C_4 substitué par un noyau phényle ou phenoxy qui peuvent être substitués par un ou deux radicaux alkyles linéaires ou ramifiés C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , par un ou deux radicaux alkoxy linéaires ou ramifiés C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , ou par un ou deux atomes d'halogène, tels que le fluor, le chlore ou le brome,

20 - un radical acyle linéaire ou ramifié C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 substitué par un noyau phényle éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles linéaires ou ramifiés C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , par un ou deux radicaux alkoxy linéaires ou ramifiés C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , ou par un ou deux atomes d'halogène, tels que le fluor, le chlore ou le brome,

25 - un radical acyle linéaire ou ramifié C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 substitué par un noyau phényle éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles linéaires ou ramifiés C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , par un ou deux radicaux alkoxy linéaires ou ramifiés C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , ou par un ou deux atomes d'halogène, tels que le fluor, le chlore ou le brome,

30 R_1 représente :

- de l'hydrogène

- un radical acyle linéaire ou ramifié C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 ,

C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} ,

- un radical acyle linéaire ou ramifié C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 substitué par un noyau phényle éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles linéaires ou ramifiés

5. C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , par un ou deux radicaux alkoxy linéaires ou ramifiés C_1 , C_2 , C_3 , C_4 ou par un ou deux atomes d'halogène, tels que le fluor, le chlore ou le brome,

R_2 représente

- un groupe hydroxyle

10. - un groupe alkoxy R_3O^- , dans lequel R_3 est un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1 , C_2 ou C_3 ,

- un groupe amine

n possède les valeurs 3, 4 ou 5;

2. Dérivé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que dans le formule I :

R représente

15. - un radical alkyle linéaire ou ramifié C_2 , C_3 , C_4 , C_5 ,

C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} ou C_{12} ,

- un radical alkyle linéaire ou ramifié C_2 , C_3 , C_4 substitué par un noyau phényle ou phenoxy qui peuvent être substitués par un ou deux radicaux alkyles linéaires ou

20. ramifiés C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , par un ou deux radicaux alkoxy linéaires ou ramifiés C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , ou par un ou deux atomes d'halogène, tels que le fluor, le chlore ou le brome,

- un radical acyle linéaire ou ramifié C_2 , C_3 , C_4 , C_5 ,

25. C_6 substitué par un noyau phényle éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles linéaires ou ramifiés C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , par un ou deux radicaux alkoxy linéaires ou ramifiés C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , ou par un ou deux atomes d'halogène, tels que le fluor, le chlore

30. ou le brome,

R_1 représente

- de l'hydrogène

- un radical acyle linéaire ou ramifié C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 ,

- C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} ,
- un radical acyle linéaire ou ramifié C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 substitué par un noyau phényle éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles linéaires ou ramifiés
- 5 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , par un ou deux radicaux alkoxy linéaires ou ramifiés C_1 , C_2 , C_3 , C_4 ou par un ou deux atomes d'halogène, tels que le fluor, le chlore ou le brome,
- R_2 représente
 - un groupe hydroxyle
- 10 - un groupe alkoxy R_3O^- , dans lequel R_3 est un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1 , C_2 ou C_3 ,
- un groupe amine
- n possède les valeurs 3, 4 ou 5;
 - lorsque R représente un radical dodécyle et R_1 de l'hydrogène, R_2 ne représente pas un radical hydroxyle,
 - 15 - lorsque n a la valeur 4 et lorsque R_2 représente un groupe hydroxyle et R_1 de l'hydrogène, R ne représente pas un radical n.butyle ou n.octyle,
 - lorsque n a la valeur 4 et lorsque R_2 représente un groupe éthoxy et R_1 de l'hydrogène, R ne représente pas un radical éthyle ou n.butyle,
 - lorsque R représente un radical n.butyle, R_1 de l'hydrogène et R_2 un radical méthoxy ou hydroxyle, n ne possède pas la valeur 3,
 - 25 - lorsque R représente un radical isopropyle, R_1 de l'hydrogène et R_2 un radical hydroxyle, n ne possède pas la valeur 5.

3. Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que dans la formule I, R représente un radical alkyle C_2-C_{10} .

4. Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que, dans la formule I, R représente un radical alkyle C_2-C_5 .

5. Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que, dans la formule I, R représente un radical alkyle C_6-C_{12} .

5 6. Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que, dans la formule I, R est un radical C_5-C_7 .

10 7. Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que, dans la formule I, R représente un radical alkyle C_2-C_4 substitué par un noyau phényle ou phénoxy qui eux-mêmes peuvent être substitués par un radical méthyle ou méthoxy ou par un atome de chlore.

15 8. Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que, dans la formule I, R représente un radical acyle C_2-C_4 substitué par un radical phényle lui-même substitué par un ou deux radicaux méthyle ou méthoxy ou par un ou deux atomes de chlore ou de brome.

20 9. Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que, dans la formule I, R_1 représente un radical acyle C_2-C_5 .

25 10. Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que, dans la formule I, R_1 représente un radical acyle C_6-C_{11} .

30 11. Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que, dans la formule I, R_1 représente un radical acyle C_2-C_4 substitué par un radical phényle lui-même substitué par un ou deux radicaux méthyle ou méthoxy ou par un ou deux atomes de chlore ou de brome.

35

12. Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que, dans la formule I, R_1 représente de l'hydrogène et R_2 représente un radical amino.

13. Dérivé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi le groupe formé par les composés :

4-n.pentylaminobutanamide

5-n.pentylaminopentanamide

6-n.pentylaminohexanamide

10 1'acide 4-n.pentylaminobutanoïque

5-(p.tolylacétylamino)pentanamide

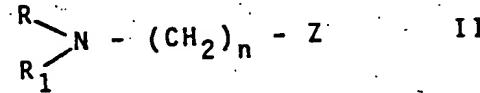
6-n.décyldaminohexanamide

6-[(2-p.chlorophénoxyéthyl)amino]hexanamide

15 4-[(N-n.hexyl-N-4-chlorophénylacétyl)amino]butanamide

14. Dérivé d'amine, notamment pour la préparation des dérivés suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il répond à la formule

20 II :



25 dans laquelle R , R_1 et n ont les significations données ci-dessus et Z est une fonction amide, une fonction acide carboxylique, une fonction nitrile, une fonction ester ($COOR'$, dans laquelle R' représente soit R_3 , spécifié précédemment, soit un radical alkyle ou phényle substitué de telle manière qu'il active l'ester

vis-à-vis de l'attaque d'un nucléophile), une fonction amidine $(-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH})$, une fonction halogénure d'acide

5 $(\text{C}(=\text{O})\text{X})$, où X représente un halogène comme le chlore,

le brome ou l'iode), une fonction anhydride, une fonction imidate $(-\text{C}(\text{OR}_3)=\text{NH})$ ou le groupe N-carbonylimidazolyde,

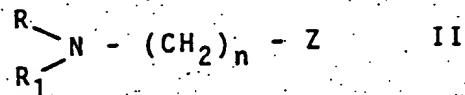
10 Z pouvant également représenter un groupe précurseur d'acide carboxylique comme le groupement trihalométhyle $(-\text{CX}_3$, dans lequel X représente un atome de chlore, de brome ou d'iode), un groupe oxazoline, un groupe hydroxy-méthylène $(-\text{CH}_2\text{OH})$, un groupe formyle $(-\text{CHO})$ qui peut être présent ou non sous une forme protégée telle qu'un dithioacétal cyclique ou non, un groupe α , β -dihydroxy-alkyle ou alkényle $(-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{R}_4$ ou $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_4$, dans lesquels R_4 représente un radical alkyle linéaire

20 C_1-C_{20}), un groupe acétyle $(-\text{CO}-\text{CH}_3)$, un groupe 1-hydroxyéthyle $(-\text{CHOH}-\text{CH}_3)$, un groupe acétonyle $(-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_3)$, un groupe 2-hydroxypropyle-1 $(-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_3)$ ou un atome d'halogène, tel que le chlore, le brome ou l'iode, ou le groupement $-\text{CH}_2\text{-Z}$ représentant le groupe

25 $\text{CH} \begin{cases} \text{B}_1 \\ \text{B}_2 \end{cases}$ dans lequel B_1 et B_2 peuvent être égaux ou

différents entre eux et représentent une fonction choisie parmi la série suivante : nitrile, carboxylique, carbo-moyle ou alkoxy-carbonyle $(-\text{COOR}_3$, R_3 ayant les valeurs données précédemment).

15. Procédé de synthèse de dérivés suivant l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce qu'il consiste à convertir un dérivé de formule II



10 en un composé correspondant de formule I, R, R₁ et n ayant les significations données ci-dessus, Z représentant un groupe qui, par l'action d'un réactif approprié, peut être transformé en une fonction amide, carboxylique ou alkoxycarbonyle (-COOR₃), comme la fonction amide, la fonction acide carboxylique, la fonction nitrile, la fonction ester (-COOR'), dans laquelle R' représente soit R₃, spécifié précédemment, soit un radical alkyle ou phényle substitué de telle manière qu'il active l'ester vis-à-vis de l'attaque d'un nucléophile), la fonction amidine $(-\text{C} \begin{array}{c} \text{NH} \\ \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{NH}_2)$, la fonction

15 halogénure d'acide $(\text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{X})$, où X représente un halogène

20 comme le chlore, le brome ou l'iode), la fonction an-

25 hydride, la fonction imidate $(-\text{C} \begin{array}{c} \text{OR}_3 \\ \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{NH})$ ou le groupe

30 N-carbonylimidazole, Z pouvant également représenter un groupe précurseur d'acide carboxylique comme le groupement trihalométhyle (-CX₃, dans lequel X représente un atome de chlore, de brome ou d'iode), un groupe oxazoline, un groupe hydroxyméthylène (-CH₂OH), un groupe formyle (-CHO) qui peut être présent ou non sous une forme protégée telle qu'un 35 dithioacétal cyclique ou non, un groupe α, β -dihydro-

5 xalkyle ou alkényle (-CHOH-CHOH-R₄ ou -CH=CH-R₄, dans lesquels R₄ représente un radical alkyle linéaire C₁-C₂₀), un groupe acétyle (-CO-CH₃), un groupe 1-hydroxyéthyle (-CHOH-CH₃), un groupe acétonyle (-CH₂-CO-CH₃), un groupe 2-hydroxypropyle-1 (-CH₂-CHOH-CH₃) ou un atome d'halogène tel que le chlore, le brome ou l'iode, ou le groupement -CH₂-Z représentant le groupe

10 $\begin{array}{c} \text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{B}_1 \quad \text{B}_2 \end{array}$ dans lequel B₁ et B₂ peuvent être égaux ou différents entre eux et représentent une fonction choisie

15 parmi la série suivante : nitrile, carboxylique, carbo-
moyle ou alkoxy carbonyle (-COOR₃, R₃ ayant les valeurs
données précédemment).

16. Procédé de synthèse de dérivés suivant l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce qu'il consiste à soumettre à une réaction de condensation une amine de formule RNH-(CH₂)_nZ ou R₁NH-(CH₂)_n-Z
20 avec un réactif d'alkylation ou d'acylation tel que

25 $\begin{array}{c} \text{R}_6 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}_1 \text{W}, \quad \text{R}_8 \text{COOH}, \quad \begin{array}{c} \text{R}_9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}_7 \quad \text{R}_{10} \end{array} \text{C=O}, \text{ ou une amine} \\ \text{R} \end{array}$
de formule $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{R}_1 \text{NH} \end{array}$ avec un composé W-(CH₂)_n-Z ou OHC-(CH₂)_{n-1}-Z,

le cas échéant suivie d'une réduction de la fonction amide, imine ou iminium intermédiaire obtenue; dans ces formules R, R₁ et n ayant les significations données

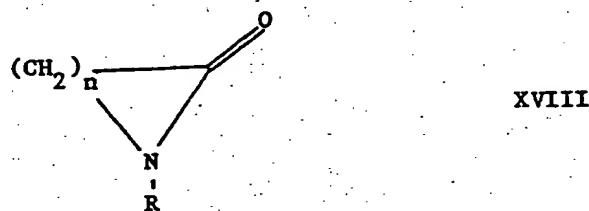
30 ci-dessus, les groupes $\begin{array}{c} \text{R}_6 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}_7 \end{array} \text{CH-CO}$, $\begin{array}{c} \text{R}_6 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}_7 \end{array} \text{CH-CH}_2$, R₈-CO,
R₈-CH₂ ou $\begin{array}{c} \text{R}_9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}_{10} \end{array} \text{CH}$ obtenu après la condensation, suivie

35 le cas échéant d'une réduction, représentant le groupe R ou R₁, W possédant la valeur d'un atome de chlore, de brome ou d'iode, d'un groupe tel que O-tosyle, O-mésyle, sulfate, acyloxy ou hydroxyle et Z ayant la signification

du groupe C, dans lequel R₂ a les valeurs spécifiées
 précédemment.

5 17. Procédé de synthèse de dérivés suivant l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce qu'une lactame de formule XVIII

10



15 dans laquelle R et n possèdent les significations données précédemment, est convertie en un dérivé de formule I, sous l'action d'un acide minéral ou sous l'action d'ammoniac, d'un amidure, d'un alcoolate ou d'un hydroxyde d'un métal alcalin.

18. Composition pharmaceutique utilisable dans le traitement des diverses formes d'épilepsie, dans le traitement des spasticités musculaires d'origine nerveuse, dans le traitement des dyskinésies telles que la maladie de Parkinson, dans le traitement des troubles psychiques tels que la dépression, les troubles du sommeil et les troubles de la mémoire, dans le traitement de certains troubles cardiovasculaires tels que l'hypertension et l'hypotension ainsi que comme agents analgésiques et antihelmintiques, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un des dérivés de formule I ou un de ses sels, associé à un ou des excipients pharmaceutiquement appropriés ou éventuellement à d'autres agents thérapeutiques.

19. Composition suivant la revendication 18, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de dragées, comprimés, gélules, tablettes, granulés, capsules, solutions, sirops, émulsions, suspensions ou de gels contenant des additifs ou excipients classiques en pharmacie galénique.

20. Composition suivant la revendication 18, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un des dérivés de formule I en solution notamment dans de l'eau stérile ou dans une huile comme l'huile d'arachide ou l'oléate d'éthyle.